

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problems Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Int. Cl.:

A 61 f
C 08 j, 1/50

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT



Deutsche Kl.:

30 d, 1/01
39 b7, 1/50

Offenlegungsschrift 1494 939

Aktenzeichen: P 14 94 939.4 (B 72245)

Anmeldetag: 11. Juni 1963

Offenlegungstag: 4. Juni 1969

Ausstellungspriorität: —

Unionspriorität

Datum: —

Land: —

Aktenzeichen: —

Bezeichnung: Implantationsmaterial und Verfahren zu seiner Herstellung

Zusatz zu: —

Ausscheidung aus: —

Anmelder: Buddecke, Dr. Eckhart, 7400 Tübingen

Vertreter: —

Als Erfinder benannt: Erfinder ist der Anmelder

Benachrichtigung gemäß Art. 7 § 1 Abs. 2 Nr. 1 d. Ges. v. 4. 9. 1967 (BGBl. I S. 960): 13. 4. 1968

ORIGINAL INSPECTED

5. 69 909 823/573

8/80

1494939

Dipl.-Ing. J. BEIER

7 STUTTGART 1
Neckarstraße 50

Artenzeichen: P 14 94 939.4

Anmelder: Prof. Dr. E. Buddecke, 44 Münster
Weierstrassweg 7

A 11 848

Implantationsmaterial und Verfahren zu seiner Herstellung

Für den Ersatz erkrankter oder funktionsuntüchtiger Arterien mit Hilfe eines chirurgischen Eingriffes werden Prothesen aus Kunststoff verwendet. Die beim Menschen oder Versuchstier eingepflanzten Kunststoffprothesen müssen völlig oder so weitgehend undurchlässig für Körperflüssigkeiten sein, daß ein Durchtritt von Blut oder Körpersäften nach der Überpflanzung (Transplantation) nicht stattfindet oder in geringen Grenzen bleibt. Die mangelnde Porosität dieser Kunststoffprothesen verhindert jedoch eine durch Um- und Durchwachsung erfolgende Eingliederung in den Empfängerorganismus, so daß die für längere Zeit angestrebte Funktionstüchtigkeit der Kunst-

909823/0573

Neue Unterlagen (Antrag auf Freigabe der Unterlagen v. 4. 9. 1967)

Telefon 29 45 07 · Postcheckkonto Stuttgart 42930 · Dresdner Bank Konto 12818 · Patent Ogdos

BAD ORIGINAL

st ffprothes nicht rreicht wird. Prothesen mit höherer Porosität, die das Endergebnis verbessern, müssen wegen der akuten Gefahr großer Blut- bzw. Flüssigkeitsverluste durch Imprägnierung mit einem geeigneten Material abgedichtet werden. Von dem zur Imprägnation verwendeten Material ist zu fordern, daß es für den Empfängerorganismus unschädlich ist, mechanische Festigkeit besitzt, primär unlöslich in Blut- und Körpersäften ist, jedoch vom Empfängerorganismus innerhalb eines bestimmten Zeitraumes aufgelöst (resorbiert) und durch ein neugebildetes Gewebe ersetzt wird.

Es sind bereits Verfahren zur Imprägnierung poröser Kunststoffarterien bekannt. bei denen das benutzte Imprägnationsmaterial die beschriebenen Forderungen nur unvollkommen erfüllt. So verwendet ein Verfahren wasserlösliche Gelatine, die in einer erwärmten Lösung auf die Kunststoffprothese durch Eintauchen aufgebracht, getrocknet und durch vierstündiges Erhitzen (auf 140°C) durchnaturiert und damit unlöslich gemacht wird. Bei einem anderen Verfahren wird wasserlösliche Gelatine mit einer thiolgruppenhaltigen chemischen Verbindung zur Reaktion gebracht, nachfolgend durch Oxydation der Thiolgruppen zu Disulfidbrücken vernetzt und dadurch in eine wasserunlösliche Form überführt. Auch die Verwendung von Kollagen - einem tierischen Eiweißkörper - als Imprägnationsmaterial wurde beschrieben. Bei diesem Verfahren wird

entweder gewöhnliches, unlösliches Kollagen tierischer Herkunft oder ein durch Gerben mit verschiedenen Chemikalien in seinen natürlichen Eigenschaften stark verändertes Kollagen verwendet.

Alle bisherigen zur Imprägnierung benützten Materialien und Verfahren weisen Mängel auf, die sich z.B. auch bei der Überpflanzung der imprägnierten Kunststoffarterien auf einen Empfängerorganismus nachteilig auswirken. So wird die Gelatine durch die Hitzeeinwirkung oder durch die chemische Verknüpfung mit einer schwefelhaltigen körperfremden Verbindung so verändert, daß schädliche Rückwirkungen auf den Empfängerorganismus eintreten. Die Verwendung von gewöhnlichem Kollagen hat den Nachteil, daß es wegen seiner völligen Unlöslichkeit nicht in einem für das Imprägnationsverfahren erforderlichen Reinheitsgrad erhalten werden kann und nach der Überpflanzung unkontrollierbare entzündliche oder andere schädliche Abwehrreaktionen im Empfängerorganismus auslöst. Zusätzliche Behandlung mit gerbenden Chemikalien, die mit dem Kollagen eine chemische Bindung eingehen, macht das Kollagen zu einem unnatürlichen Fremdeiweiß, dessen notwendiger Abbau unphysiologische Stoffwechselreaktionen erfordert und dessen Existenz die erwünschte Gewebeneubildung behindert.

Nachteilig wirkt sich bei den bisher bekannten imprägn-

nierten Kunststoffprothesen zudem die mangelnde Elastizität des Imprägnationsmaterials aus. Die starre Fixierung des Imprägnationsmaterials bringt die Gefahr einer Ablösung bei mechanischer Beanspruchung oder Formänderung mit sich, weshalb vor der Einpflanzung zur Erzielung ausreichender Flexibilität ein Einlegen in wässrige Lösungen notwendig wurde. Die Behebung dieses Nachteils durch Zusatz von Weichmachern der bisherigen Art, wie z.B. Mannitol, führt zwangsläufig zur Einbringung weiterer körperfremder Substanzen in den Empfängerorganismus.

Der Erfinder hat sich die Aufgabe gestellt, die geschilderten nachteiligen Nebenwirkungen durch ein neuartiges Verfahren zur Imprägnierung der Prothesen zu vermeiden.

Gegenstand der Erfindung ist ein Implantationsmaterial, insbesondere eine Prothese, mit einem porösem Körper aus Kunststoff, der mit einem eiweißartigem Material imprägniert ist, das dadurch gekennzeichnet ist, daß das Imprägnierungsmittel aus säurelöslichem Prokollagen besteht.

Prokollagen ist Bestandteil vieler menschlicher und tierischer Gewebe, u.a. der Lederhaut und der Arterien, und stellt somit ein physiologisches Ersatzmaterial dar. Prokollagen ist ein Eiweißkörper, der aus dem Frischgewebe durch organische Säuren enthaltend puffriger in Wasser

stoffkonzentration von pH 3.5 und einer Ionenstärke von $\sqrt{I} = 0.2$ in löslicher Form extrahiert werden kann und bei Neutralisation der Lösung oder bei Entfernung der Säure in einen quaskristallinen faserförmigen, wasserunlöslichen Zustand übergeht. Der Vorgang ist reversibel. Das Molekulargewicht des gelösten Prokollagens beträgt 360 000, die stäbchenförmigen Moleküle weisen eine Länge von 2 800 Å und einen Durchmesser von 15 Å auf. Die chemische Zusammensetzung ist bekannt. Unterschiede in der Zusammensetzung des Kollagens bestehen bei den Säugetieren nicht.

Gegenstand der Erfindung ist weiterhin ein Verfahren zur Herstellung des Implantationsmaterials. Zur Durchführung des Verfahrens wird von gereinigtem Prokollagen eine 0.1 - 5.0, vorzugsweise zwischen 1.0 und 1.5, gewichtsprozentige wässrige, schwach saure Lösung, deren pH-Wert durch einen Puffer oder eine schwache Säure (wie z.B. Zitratpuffer oder Essigsäure) eingestellt wird, hergestellt und dieser Lösung gegebenenfalls ein körperversträglicher Weichmacher, z.B. Glycerin, zugesetzt, je nachdem, ob zur Lösung des Prokollagens eine flüchtige oder nichtflüchtige Substanz verwendet wurde. Wird die Lösung nicht unmittelbar zur Imprägnation verwendet, so kann zur Verhinderung von Keimwachstum eine geringe Menge eines solchen Konservierungsmittels zugesetzt werden, das keine Eiweiße naturierend Eigenschaft besitzt und sich beim

Trocknen v. r. flüchtig. Für dies n. Zw. ok ist z.B. Thymol geeignet.

Die viskose Lösung von dickflüssiger Konsistenz wird in geeigneter Form auf den porösen Kunststoff, beispielsweise einen porösen Kunststoffschlauch, aufgebracht, so daß Innen- und Außenseite des Kunststoffschlauches von einem durch die Poren des Gewebes kommunizierenden Flüssigkeitsfilm bedeckt sind. Das Trocknen erfolgt unter Bedingungen, bei denen eine gleichmäßige Verteilung des Imprägnationsfilmes gewährleistet bleibt. Dabei sollte eine Maximaltemperatur von 30 - 40 ° nicht überschritten werden, da die in diesem Temperaturbereich erfolgende thermische Umwandlung des Prokollagens in die Faserform andernfalls durch Denaturierungsprozesse überlagert wird. Je nach Konzentration des gelösten Prokollagens oder nach dem gewünschten Imprägnationsgrad kann der Vorgang des Auftragens und Trocknens ein oder mehrere Male vorgenommen werden.

Zur Überführung des Prokollagens aus der gelösten in die unlösliche Form muß die der Imprägnationslösung zugesetzte Säure entfernt werden. Dabei findet - ähnlich wie unter natürlichen Bedingungen im lebenden Gewebe - eine gerichtete Zusammenlagerung der ungeordnet in Lösung sich befindlichen Einzelmoleküle zu einem wasserunlöslichen makromolekularen faserförmigen Aggregat statt.

BAD ORIGINAL

909823/0573

Bei Verwendung von flüchtigen sauren Substanzen reduziert

sich beim Trocknen der Imprägnationslösung der Säuregehalt mit zunehmender Verdunstung, während gleichzeitig das durch die Säure in löslicher Form gehaltene Kollagen in die unlösliche Faserform umgewandelt wird. Der der Lösung bereits vor dem Aufbringen zugesetzte Weichmacher, verbleibt in gleichmäßig verteilter Form im Imprägnationsmaterial und hält es geschmeidig.

Bei Verwendung nichtflüchtiger Säuren (wie z.B. Citronensäure) müssen diese zur Umwandlung des Prokollagens in die unlösliche Faserform nach dem Trocknen aus dem Imprägnationsmaterial herausgelöst werden. Dies erfolgt durch Einbringen des mit Imprägnationsmaterial beschichteten Kunststoffkörpers in eine am Neutralpunkt gepufferte wässrige Lösung (z.B. $0.005 - 0.1 \text{ M Na}_2\text{HPO}_4$). Zur Vermeidung etwaiger Quellungsvorgänge kann der wässrigen Lösung eine geringe Menge eines anionischen Polysaccharids, z.B. Kalium-Chondroitin-4-Sulfat oder Kaliumpolymannurat, oder andere, die Faserbildung begünstigende Substanzen, z.B. Äthanol oder Natriumchlorid, zugesetzt werden. Anschließend werden die Salze durch Behandlung mit destilliertem Wasser entfernt. Nach ausreichender Einwirkung einer den Weichmacher in geeigneter Konzentration enthaltenden wässrigen Lösung schließt sich eine Trocknung an.

Das erfindungsgemäße Verfahren soll durch einige im folgenden wiedergegeben Beispiel erläutert werden:

909823/0573

BAD ORIGINAL

Beispiel 1.1:

1.25 g reine Prokollagen-Trockensubstanz und 1.0 ml bid stilliertes Glycerin werden in 100 ml 0.1 n Essigsäure unter Zuhilfenahme eines Homogenisators gelöst. Die entstehende viskose, leicht opale Lösung wird zur Entfernung von Luftblasen 5 Min. bei 3000 U/Min. zentrifugiert und unmittelbar danach in folgender Weise zur Imprägnation einer porösen Kunststoffprothese verwendet: Auf der Innenwand einer 20 cm langen gestrickten schlauchförmigen und mit Faltenbalg versehenen Prothese aus Polytetrafluoräthylen mit einem Innendurchmesser von 10 mm werden 5 ml der Imprägnationslösung zunächst gleichmäßig verteilt. Dann werden die beiden Enden der Prothese je 1 cm über ein Kunststoffrohr gleichen Durchmessers geschoben und so fixiert, daß sich die Prothese in waagerechter Position und in geradgestrecktem Zustand befindet. Durch eine Antriebsvorrichtung läßt man das System um die gedachte innere Längsachse der Prothese mit einer Geschwindigkeit von 120 U/Min. rotieren und bringt so viel von der Imprägnationslösung mit einem Haarpinsel gleichmäßig auf, daß diese von einem Flüssigkeitsfilm bedeckt wird. Unter ständiger Drehung, die für gleichmäßige Verteilung der Imprägnationslösung an der Innen- und Außenseite sorgt, wird bei 20°C getrocknet. Die Außenimprägnierung wird noch viermal in gleicher Weise wiederholt, wobei insgesamt ca. 25 ml Imprägnationslösung verbraucht werden. Nach

Abschluß des letzten Trocknungsrganges wird die Prothese aus der Fixationsstellung gelöst. Die Behandlung ergibt einen porenlosen, fest an der Kunststoffprothese haftenden wasserunlöslichen Imprägnationsfilm, der die primär poröse Kunststoffprothese absolut flüssigkeitsdicht versiegelt. Die durch Faltenbalgprüfung erzielte Längselastizität des Kunststoffrohres bleibt auch nach der Imprägnation weitgehend erhalten. Die Prothese kann zum Zwecke der Sterilisation ohne Verlust der genannten Eigenschaften kurzzeitig auf ca. 110°C erhitzt werden.

Beispiel 2:

1.25 g reine Prokollagen-Trockensubstanz werden unter Zuhilfenahme eines Homogenisators in 100 ml Citratpuffer folgender Zusammensetzung gelöst: 1.05 g Citronensäuremonohydrat, 5 ccm n HCl und 10 ccm n NaOH werden mit destilliertem Wasser auf 100 ccm aufgefüllt. Vor dem Homogenisieren wird der Lösung 0.1 g Thymol entsprechend einer Konzentration von 0.1 % zugesetzt. Die Imprägnationslösung ist bei Aufbewahrung in der Kälte bei $+ 4^{\circ}\text{C}$ mehrere Wochen haltbar. Aufbringen der Imprägnationslösung erfolgt wie in Beispiel 1 beschrieben, jedoch mit dem Unterschied, daß die Schlauchinnenwandung nicht durch Einbringen von Imprägnationslösung benetzt wird, die Imprägnierung also nur von der Außenseite her erfolgt und die Trocknung bei 30°C im gefüllten Luftstrom durchgeführt wird.

Nach fünfmaliger Applikation und Trocknung der Imprägnationslösung wird die imprägnierte Kunststoffprothese zur vollständigen Umwandlung des Prokollagens in die unlösliche Faserform bei $+4^{\circ}\text{C}$ für 48 Stunden in eine 0.01 mol Na_2HPO_4 -Lösung, die 5 % NaCl enthält, und anschliessend zur Entfernung der Salze und zur Aufnahme des Weichmachers für je 24 Stunden in destilliertes Wasser und eine 10 %ige wässrige Lösung von Glycerin gebracht. Trocknung bei 20°C . Der entstehende, zusammenhängende, die Prothese mantelförmig umschliessende, gut haftende Imprägnationsfilm verschliesst die Prothese luft- und flüssigkeitsdicht. Die Längselastizität der Prothese ist nicht merklich verändert. Die Prothese kann - wie im Beispiel 1 - zum Zwecke der Sterilisation ohne Verlust der genannten Eigenschaften auf ca. 110°C erhitzt werden.

Beispiel 3:

Herstellung, mehrmaliges Auftragen und Trocknen der Imprägnationslösung wie in Beispiel 2. Die Umwandlung des Imprägnationsmaterials in die wasserunlösliche Faserform erfolgt jedoch in einer Lösung, die 0.15 % des Kaliumsalzes von Chondroitin-4-Sulfat in 0.01 mol wässriger Na_2HPO_4 -Lösung enthielt. Weiterbehandlung und Eigenschaften der Prothese wie in Beispiel 2.

BAD ORIGINAL

11

Beispiel 14:

1.5 g feste Prokollagen-Trockensubstanz und 1 ml bidestilliertes Glycerin werden in 100 ml 0.25 n Essigsäure homogenisiert und zur Imprägnation eines porösen Kunststoffes in folgender Weise verwendet: 20 cm² eines 5 mm starken, porösen Kunststoffes werden in der Imprägnationslösung 15 Min. bei 3000 U/Min. zentrifugiert, wobei die in den Poren des Kunststoffes befindliche Luft vollständig entfernt und durch die Imprägnationslösung ersetzt wird. Der nach dem Zentrifugieren aus der Imprägnationslösung entnommene Kunststoff enthält eine dem Porenvolumen entsprechende Menge an Imprägnationslösung, die infolge der Viskosität der Imprägnationslösung haften bleibt. Nach Trocknung bei 20°C unter gelegentlichem Umdrehen enthält der poröse Kunststoff das Imprägnationsmittel in gleichmäßig verteilter Form. Kompressibilität und Dehnbarkeit des Kunststoffes bleiben weitgehend erhalten.

Die vorliegende Erfindung bietet gegenüber den bisherigen Verfahren folgende Vorteile:

Zur Imprägnation werden ausschließlich physiologische Stoffe verwendet, die nach schonender Aufarbeitung unter voller Erhaltung ihrer natürlichen Eigenschaften hochgereinigt zur Verfügung stehen und in gelöster Form auf die Kunststoffprothesen aufgebracht werden können.

BAD ORIGINAL

909823/0573

Bei Überpflanzung auf einen anderen Organismus zeichnet sich Prokollagen durch besondere Körper- und Gewebeverträglichkeit aus, wird vom Empfänger reaktionslos getragen und innerhalb eines bestimmten Zeitraumes ohne Gewebereizung oder andere schädliche Abwehrreaktionen zu verursachen, aufgelöst.

Das Prokollagen weist nach Umwandlung in die wasserunlösliche Form hohe Elastizität und gute Haftfestigkeit am Kunststoff auf. Wegen der mechanischen Dehnbarkeit des Imprägnationsmaterials bleiben die elastischen Eigenschaften des Kunststoffes auch nach der Imprägnation weitgehend erhalten.

Das verfahrensgemäß imprägnierte Implantationsmaterial eignet sich in entsprechender Form nicht nur zum Ersatz von Arterien, sondern auch zum Ersatz von anderen körpersäfte enthaltenden Bahnen und Hohlorganen, wie z.B. Speiseröhre, Gallengang, Harnblase und Harnleiter.

BAD ORIGINAL

909823/0573

Aktenzeichen: P 14 94 939.4

Anmelder: Prof. Dr. E. Buddecke, 44 Münster
Weierstrassweg 7

A 11 848

Patentansprüche

- 1) Implantationsmaterial. insbesondere Prothese, mit einem porösen Körper aus Kunststoff, der mit einem eiweißartigen Material imprägniert ist, dadurch gekennzeichnet, daß das Imprägnierungsmittel aus säurelöslichem Prokollagen besteht.
- 2) Verfahren zur Herstellung des Implantationsmaterials nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß ein aus einer schwachsauren 0.1 - 5.0 gewichtsprozentigen wässrigen Lösung von säurelöslichem, gereinigtem Prokollagen bestehendes Imprägnierungsmittel auf den porösen Körper aufgebracht, getrocknet und zur Umwandlung des säurelöslichen Prokollagens in die wasserunlösliche Faserform von den sauren Bestandteilen befreit wird.
- 3) Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß als Prokollagen lösender Bestandteil eine wässrige Lösung einer schwachen flüchtigen Säure oder eines flüchtigen Puffers in einer der Menge des Prokollagens angepaßten Konzentration verwendet wird.

BAD ORIGINAL

909823/0573

- 4) Verfahren nach Anspruch 2 und 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Imprägnierungslösung vor dem Auftragen auf den porösen Körper ein körperverträglicher Weichmacher zugesetzt wird.
- 5) Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß als Prokollagen lösender Bestandteil ein nichtflüchtiger saurer Puffer oder eine nichtflüchtige schwache Säure in wässriger Lösung verwendet wird.
- 6) Verfahren nach Anspruch 2 und 5, dadurch gekennzeichnet, daß das mit dem Imprägnierungsmittel versehene und getrocknete Implantationsmaterial zur Entfernung saurer, nicht flüchtiger Bestandteile in eine am Neutralpunkt gepufferte wässrige Lösung gebracht wird.
- 7) Verfahren nach Anspruch 2, 5 und 6, dadurch gekennzeichnet, daß der am Neutralpunkt gepufferten wässrigen Lösung eine die Umwandlung des Prokollagens in die unlösliche Faserform begünstigende Substanz zugesetzt wird.
- 8) Verfahren nach einem der Ansprüche 2 - 7, dadurch gekennzeichnet, daß das imprägnierte und von sauren Bestandteilen befreite Implantationsmaterial in eine wässrige Lösung von Glycerin eingebracht wird.

- 9) Verfahren nach einem der Ansprüche 2 - 8, dadurch gekennzeichnet, daß der Prokollagenlösung zur Erhöhung der Haltbarkeit ein flüchtiges Konservierungsmittel zugesetzt wird.

909823/0573

BAD ORIGINAL